



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO

Decreto n. _____ del _____
Anno 2020

BANDO COFINANZIATO

IL DIRETTORE

- VISTA la Legge 30 dicembre 2010 n. 240, art. 22, in materia di assegni di ricerca ed in particolare il comma 4, lettera b);
- VISTA la Legge n. 476 del 13 agosto 1984 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n. 335 dell'8 agosto 1995 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n. 127 del 15 maggio 1997 e successive modificazioni;
- VISTO il D.P.R. n. 445 del 28 dicembre 2000;
- VISTA la Legge n. 241 del 7 agosto 1990 e successive modifiche;
- VISTO lo Statuto dell'Università degli Studi di Firenze
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo di attuazione della legge n. 241/1990 e successive modifiche e integrazioni, in materia di accesso ai documenti amministrativi;
- VISTO il Decreto Legislativo n. 196 del 30 giugno 2003, Codice sulla protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo in materia di protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze;
- VISTO il Decreto Rettoriale n.68910 (550) del 14 maggio 2020 di emanazione del "Regolamento per il conferimento di Assegni di ricerca di cui all'art.22 della legge 30 dicembre 2010 n.240
- VISTO il Decreto del Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca 9 marzo 2011 n. 102 che stabilisce l'importo minimo lordo annuo degli assegni di ricerca;
- VISTE le delibere del Senato Accademico e del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 29 aprile e 30 aprile 2020 che stabiliscono l'importo lordo annuo massimo degli assegni di ricerca;
- RICHIAMATO il Decreto Rettoriale n. 56053 (471) del 09/04/2020 contenente le Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca;
- VERIFICATA, a cura del Direttore di Dipartimento, la disponibilità finanziaria sul proprio bilancio per la copertura finanziaria dell'importo dell'assegno di cui al presente bando;
- VISTA la delibera del Consiglio del **Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) del 22 Luglio 2020** che approva l'apertura di una nuova selezione per assegni di ricerca finanziati dal Dipartimento
- **PRESO ATTO della situazione di emergenza sanitaria nazionale Covid-19 che impone l'adozione di misure volte a ridurre il diffondersi dell'epidemia, che non consentono di effettuare colloqui di selezione in presenza;**
- **RICHIAMATO il Decreto del Rettore del 09/04/2020 Prot n. 56053 (Repertorio n. 471/2020) contenente le Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca;**

DECRETA

l’emanazione del seguente:

Bando di selezione, per titoli e colloquio, per n. 1 assegno dell’Area Biomedica per lo svolgimento di attività di ricerca

Art.1

Oggetto del Bando

E’ indetta una selezione, per titoli e colloquio, a **n. 1 Assegno** per lo svolgimento di attività di ricerca da svolgersi come sotto indicato:

SETTORE DISCIPLINARE	PROGRAMMA DI RICERCA	REQUISITI CURRICULARI E TITOLI DI STUDIO AI SENSI DELL’ART.4 DEL REGOLAMENTO	INDIRIZZO DELLA STRUTTURA DI AFFERENZA
<i>BIO/14</i>	Titolo della ricerca da svolgere: “Migliorare la previsione preclinica dello sviluppo di neuropatie periferiche indotte da farmaci chemioterapici” Responsabile Scientifico: Prof.ssa Carla Ghelardini	- Laurea V.O. in Farmacia, o in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, o in Medicina e Chirurgia, o in Scienze Biologiche o corrispondenti lauree specialistiche/magistrali N.O., o equipollenti/equiparate, conseguite presso le Università italiane, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere. - Titolo di Dottore di Ricerca - Conoscenza dei test per una valutazione preclinica della soglia algica. - Curriculum scientifico-professionale idoneo allo svolgimento della ricerca	Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) - Viale Pieraccini 6 - Firenze

Il programma dettagliato della ricerca è parte integrante del presente bando.

Art. 2

Conferimento dell’assegno - Rinnovo

Al vincitore sarà conferito un assegno pari a **Euro 26.461,80** annui, al lordo degli oneri previdenziali a carico dell’assegnista, che sarà erogato in rate mensili posticipate.

L’assegno è conferito per la durata di **un anno con decorrenza dal 1 Ottobre 2020** e potrà eventualmente essere rinnovato nel limite massimo di **sei** anni complessivi con lo stesso soggetto, come normato dall’art. 22 della L. 240/2010 e successive modificazioni, ad esclusione del periodo in cui l’assegno è stato fruito in coincidenza con il dottorato di ricerca, nel limite massimo della durata legale del relativo corso.

Ai fini della durata massima, non rilevano i periodi trascorsi in aspettativa per maternità o per motivi di salute, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

In caso di rinuncia o revoca i posti resisi disponibili possono essere assegnati ai candidati collocati in posizione utile nella graduatoria per un periodo non inferiore a 12 mesi e compatibilmente con le risorse disponibili

Il rinnovo, alle stesse condizioni del contratto originario, è disposto dal Direttore del Dipartimento, su richiesta del Responsabile scientifico. Il rinnovo è subordinato alla positiva valutazione

dell'attività svolta da parte del responsabile della ricerca, oltre che alla effettiva disponibilità di bilancio.

Art. 3

Requisiti per l'ammissione alla selezione

Possono candidarsi alla selezione i candidati in possesso di:

- **Laurea V.O. in Farmacia, o in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, o in Medicina e Chirurgia, o in Scienze Biologiche, o corrispondenti lauree specialistiche/magistrali N.O., o equipollenti/equiparate, conseguite presso le Università italiane, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere.**
- **Titolo di Dottore di Ricerca**
- **Conoscenza dei test per una valutazione preclinica della soglia algica.**
- **Curriculum scientifico-professionale idoneo allo svolgimento della ricerca;**

I requisiti devono essere posseduti alla data di scadenza del bando.

Ai fini della valutazione del titolo di dottore di ricerca, la discussione della tesi deve essere precedente rispetto all'inizio della procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione

Tutti i titoli conseguiti all'estero (laurea, dottorato ed eventuali altri titoli) dovranno essere, di norma, preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia. L'equivalenza dei predetti titoli conseguiti all'estero che non siano già stati riconosciuti, verrà valutata, unicamente ai fini dell'ammissione del candidato alla presente selezione, dalla Commissione giudicatrice al momento dell'esame dei titoli sulla base di idonea documentazione presentata in fase di candidatura (art. 5 comma 4).

I vincitori in possesso di titolo di studio conseguito all'estero, che non siano in possesso del decreto di equipollenza, dovranno trasmettere **entro trenta giorni** dal decreto di approvazione degli atti della selezione e comunque all'atto della sottoscrizione del contratto, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia. **Verrà disposta la decadenza dal diritto alla sottoscrizione del contratto nel caso in cui i documenti non pervengano entro il suddetto termine.**

Art. 4

Presentazione della domanda e dei titoli

La domanda di partecipazione alla selezione, redatta secondo il fac-simile di cui **all'allegato 1**, dovrà essere inviata al Direttore del **Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA)** esclusivamente per via telematica, secondo le seguenti modalità:

- a) **con Posta Certificata al seguente indirizzo: neurofarba@pec.unifi.it**. I candidati a loro volta dovranno essere titolari di casella di posta elettronica certificata.

Oppure

- b) **con E-mail al seguente indirizzo: lucia.pistolesi@unifi.it**

La domanda dovrà essere sottoscritta dal candidato e inviata scannerizzata in formato PDF, unitamente a copia del documento di identità, in corso di validità.

Ogni allegato dovrà essere in formato PDF.

Nell'oggetto della mail dovrà essere riportata la dicitura: "Domanda per l'assegno di cui al Bando D.D. n. _____ del _____"

La scadenza per la presentazione della domanda per la selezione è – pena l'esclusione - il giorno 27/08/2020.

La data del colloquio è fissata **alle ore 9,00 del giorno 09/09/2020**

Tale indicazione vale a tutti gli effetti come notifica di convocazione.

Per sostenere il colloquio i candidati dovranno essere muniti di un documento di riconoscimento in corso di validità.

Il colloquio sarà svolto in modalità telematica secondo quanto previsto dalle *Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca (D.R. n. 56053 (471) del 09/04/2020).*

Nella domanda il candidato deve indicare l'esatta denominazione della selezione cui intende partecipare, indicando l'area e la ricerca di cui al precedente art. 1.

Deve inoltre dichiarare sotto la propria responsabilità, ai sensi del DPR n. 445/2000, quanto segue:

- nome e cognome, codice fiscale, data e luogo di nascita e cittadinanza;
- luogo di residenza ed il recapito eletto ai fini della selezione (specificando CAP e recapito telefonico) nonché l'indirizzo mail per eventuali comunicazioni relative al presente bando;
- il titolo di studio richiesto, la data, l'Università e la Nazione presso cui è stato conseguito;
- di non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale ai sensi della vigente normativa, ovvero di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le sanzioni riportate);
- di non essere stato destituito, dispensato da precedente impiego presso una pubblica Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato dichiarato decaduto da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957, n. 3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato dal servizio a seguito di licenziamento disciplinare;
- di non essere a conoscenza di essere sottoposto a procedimenti penali, ovvero di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;
- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art. 22, comma 1, Legge 240/2010;
- le eventuali titolarità di assegni di ricerca relative a precedenti periodi svolti ai sensi dell'art.22 della Legge 240/2010;
- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Art. 5

Documentazione da allegare alla domanda

Il candidato dovrà allegare alla domanda:

- copia di un documento di identità in corso di validità.

- il curriculum scientifico professionale redatto secondo il formato europeo in italiano o in inglese e sottoscritto dal candidato, debitamente documentato;
- i titoli scientifici e le pubblicazioni che il candidato ritenga utili, scansionati in formato pdf.
- l'autocertificazione relativa ai titoli accademici posseduti, sia quelli richiesti per la partecipazione alla selezione sia eventuali ulteriori titoli ritenuti utili ai fini della valutazione, con l'indicazione dell'istituzione che li ha rilasciati e della data di conseguimento (**Allegato 2**);
- per i titoli di studio conseguiti all'estero, se già dichiarati equipollenti, dovrà allegare la relativa certificazione; in caso contrario, dovrà allegare i certificati relativi ai titoli accademici conseguiti all'estero con traduzione ufficiale in lingua italiana;
- elenco sottoscritto e datato dei titoli, di eventuali attestati e di quant'altro dichiarato, nonché delle migliori pubblicazioni con tutti i riferimenti necessari per una loro corretta individuazione (**Allegato 3**).
- **dichiarazione di accettazione della modalità telematica del colloquio (Allegato 5)**

Al fine di consentire il successivo inserimento dei dati relativi al contratto per assegnista nella banca dati MIUR, dovrà essere **compilata integralmente e sottoscritta dal candidato**, la Scheda CINECA (**Allegato 4**), il cui contenuto dovrà coincidere con quanto riportato nella domanda.

Tali dati, qualora il candidato risulti vincitore, confluiranno anche nel sito individuale MUR <https://loginmiur.cineca.it>, al quale l'assegnista potrà accedere, previa registrazione.

L'Amministrazione non assume alcuna responsabilità derivante da inesatte indicazioni da parte del candidato o da eventuali disguidi tecnici/informatici nella presentazione della domanda.

Art. 6 Esclusioni

Sono esclusi dalla partecipazione alla selezione i candidati:

- la cui domanda sia stata presentata oltre il termine previsto all'art. 4;
- che abbiano omesso le dichiarazioni richieste circa il possesso dei requisiti per l'ammissione, ovvero che abbiano prodotto dichiarazioni, certificazioni e/o documentazioni false o non conformi;

SONO IN OGNI CASO ESCLUSI dalla procedura selettiva coloro che abbiano un rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art. 18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n. 240, e secondo quanto previsto dall'art. 4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice.

L'Amministrazione potrà adottare in qualsiasi momento, il provvedimento di esclusione nei casi di carenza dei requisiti richiesti.

L'Amministrazione procederà a controlli sulla veridicità del contenuto delle dichiarazioni sostitutive.

Art. 7 Composizione della Commissione giudicatrice

La Commissione giudicatrice, nominata dopo la scadenza del bando con decreto del Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), pubblicato sull'Albo Ufficiale di Ateneo, sarà composta da tre membri scelti fra professori di ruolo e ricercatori appartenenti all'area scientifica in cui sarà svolta l'attività di ricerca. La Commissione potrà essere integrata da un rappresentante dell'eventuale ente finanziatore.

Della commissione farà parte comunque il responsabile della ricerca con il quale il titolare dell'assegno dovrà collaborare.

Art. 8 Valutazione dei titoli e colloquio

La Commissione valuta, ai soli fini dell'ammissione dei candidati, l'equivalenza dei titoli conseguiti all'estero che non siano già stati preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia.

La Commissione procederà quindi ad una valutazione comparativa dei candidati formulando un giudizio analiticamente motivato e identificando il nominativo del candidato che risulta vincitore. A parità di punteggio precede in graduatoria il candidato più giovane di età.

Per la valutazione dei candidati la Commissione disporrà di **100 punti**, **60** dei quali da attribuire complessivamente ai titoli e al curriculum scientifico professionale del candidato ed i restanti **40** punti da riservare al colloquio.

La valutazione dei titoli verrà effettuata prima del colloquio.

La Commissione procederà preliminarmente alla attribuzione dei punteggi complessivi tra le voci valutabili, dei titoli e del curriculum, come di seguito indicato:

- titoli di studio, ulteriori rispetto ai requisiti richiesti per l'ammissione: fino ad un massimo di **15 punti**;
- curriculum scientifico professionale: fino ad un massimo di **45 punti**

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nella valutazione dei titoli per poter essere ammessi al colloquio: **40/100 punti**

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nel colloquio per poter essere considerati idonei: **20/100 punti**

La Commissione non procederà alla valutazione dei titoli, ove non siano indicati tutti gli elementi e i dati necessari ai fini della medesima.

Nell'ambito del colloquio la Commissione procederà ad accertare, tra le altre, la conoscenza della materia oggetto della valutazione, la chiarezza espositiva e la qualificazione del candidato a svolgere la ricerca oggetto del bando.

La Commissione trasmetterà al Direttore del Dipartimento il verbale con gli esiti della valutazione finale per l'approvazione degli atti.

Gli esiti della valutazione verranno resi pubblici sul sito di Ateneo.

Dei risultati della selezione verrà data comunicazione personale ai selezionati a cura del Dipartimento. Avverso il decreto di approvazione degli atti è ammesso reclamo al Direttore dell'Dipartimento entro dieci giorni a decorrere dalla data di pubblicazione, ai sensi dell'art.12 del vigente Regolamento per il conferimento di assegni di ricerca.

Art. 9

Assicurazione

Il titolare dell'assegno è tenuto a stipulare una polizza assicurativa contro il rischio di infortuni inerenti l'attività di ricerca oggetto del contratto e potrà usufruire dell'assicurazione stipulata dall'Ateneo per la garanzia infortuni (indicazioni sul sito internet di Ateneo alla pagina <http://www.unifi.it/vp-3514-schema-tipo-di-contratto-per-collaborazione-ad-attivita-di-ricerca.html#assicurazioni>)

Per gli assegni di sola ricerca la copertura assicurativa per la tutela giudiziaria è a carico del singolo assegnista.

Art. 10

Contratto e documenti

Il Dipartimento provvede a convocare il vincitore della selezione al fine di procedere alla stipula del contratto che regoli la collaborazione all'attività di ricerca, previo accertamento sulla effettiva disponibilità dei fondi.

Al contratto deve essere allegata copia della polizza indicata nel precedente articolo.

I vincitori saranno tenuti, al momento della firma del contratto, a presentare i seguenti documenti in copia:

- documento di identità;
- codice fiscale;
- permesso di soggiorno per motivi compatibili con l'assegno (solo per i cittadini extracomunitari).

I cittadini non appartenenti all'Unione Europea dovranno essere in possesso di uno dei titoli di soggiorno previsti dalla vigente normativa in materia di immigrazione al fine della stipulazione del contratto per assegno di ricerca con l'Università degli Studi di Firenze. Pertanto, non si potrà procedere alla stipula del contratto qualora il vincitore non sia in possesso di idoneo titolo di soggiorno necessario ai fini della sottoscrizione. Qualora si verifichi tale condizione il suddetto candidato verrà dichiarato decaduto e si procederà alla stipula del contratto con altro candidato idoneo in ordine di graduatoria.

L'accertamento di tale condizione verrà effettuato al momento della sottoscrizione del contratto.

Inoltre, costituirà causa di risoluzione del contratto, la perdita del possesso del titolo di soggiorno necessario all'instaurazione e proseguimento dell'attività oggetto del contratto qualora detta perdita si verifichi dopo la stipulazione del medesimo.

Il vincitore con titolo di studio estero, quale requisito di ammissibilità, non in possesso del decreto di equipollenza, e che non abbia trasmesso entro trenta giorni dal decreto di approvazione degli atti della selezione, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia, sarà dichiarato decaduto dal diritto alla sottoscrizione del contratto.

Art. 11

Proprietà intellettuale

La gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale derivanti dalle ricerche svolte dal personale universitario è disciplinata dall'art. 65 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n. 30 del 2005 e s.m.i.) e dal *"Regolamento per la gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale con riferimento alle attività di ricerca svolte da personale universitario"* emanato con D.R. n. 82735 (526) del 08/05/2019, che prevede che, nel caso di ricerca vincolata, ossia finanziata in tutto o in parte da soggetti privati, ovvero realizzata nell'ambito di specifici progetti di ricerca finanziati da soggetti pubblici diversi dall'Università, il diritto di proprietà industriale eventualmente conseguito spetta all'Università, che rimane titolare degli eventuali diritti derivanti da invenzioni ottenute col contributo dei propri ricercatori, ai sensi dell'art.3 del suddetto Regolamento.

Ai sensi dell'articolo 1 co.3 del Regolamento il titolare dell'assegno, con la stipula del contratto, dichiara di accettare l'applicazione delle norme ivi indicate.

Art. 12

Divieto di cumulo – Incompatibilità

L'assegno non può essere cumulato con borse di studio a qualsiasi titolo conferite, tranne che con quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività di formazione e di ricerca.

Gli assegni per attività di ricerca non possono essere conferiti al personale di ruolo delle Università, delle istituzioni e degli enti pubblici di ricerca e sperimentazione, dell'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA) e dell'Agenzia spaziale italiana (ASI), nonché delle istituzioni il cui diploma di perfezionamento scientifico è stato riconosciuto equipollente al titolo di dottore di ricerca ai sensi dell'articolo 74, quarto comma, del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n. 382.

Il personale dipendente in servizio, anche part time o a tempo determinato, presso enti pubblici o soggetti privati diversi rispetto a quelli indicati al punto precedente, può essere titolare di assegno di ricerca a condizione di essere collocato in aspettativa senza assegni per tutta la durata del contratto, ovvero di sospensione del rapporto di lavoro privato.

La titolarità dell'assegno non è compatibile con la partecipazione a corsi di laurea, laurea specialistica o magistrale, master, dottorato di ricerca con borsa o specializzazione medica, in Italia o all'estero.

Il titolare dell'assegno non può essere in rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art. 18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n. 240, e secondo quanto previsto dall'art. 4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice di cui all'art.6 del presente bando.

Il titolare di assegno di ricerca può svolgere attività di lavoro autonomo solo previa autorizzazione del Consiglio dell'Dipartimento, su parere motivato del Responsabile scientifico dell'assegno, previa verifica che tale attività sia:

- a. compatibile con l'esercizio dell'attività di ricerca prevista per l'assegno;
 - b. non pregiudizievole per lo svolgimento delle attività di ricerca;
 - c. non portatrice di conflitto di interessi con la specifica attività di ricerca svolta;
- tenendo conto anche delle regole di rendicontazione previste dall'ente finanziatore.

Art. 13

Sospensione del contratto

L'attività di ricerca deve essere sospesa per maternità. In tale ipotesi trovano applicazione le disposizioni di cui al decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale 12 luglio 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 247 del 23 ottobre 2007 e s.m.i. Il periodo di sospensione obbligatoria per maternità viene recuperato alla naturale scadenza del contratto secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

L'attività di ricerca può essere sospesa per malattia grave o per gravi motivi familiari e in tal caso i periodi di sospensione possono essere recuperati al termine della naturale scadenza del contratto, previo accordo con il docente responsabile e nel rispetto dei limiti imposti dal finanziamento a disposizione.

Durante il periodo di astensione obbligatoria per maternità, l'indennità corrisposta dall'INPS, o da altra cassa previdenziale, è integrata fino a concorrenza dell'intero importo dell'assegno su fondi a carico dell'Ateneo.

Nel caso di congedo per maternità, di congedo per malattia e nelle altre fattispecie di astensione si fa riferimento a quanto previsto all'art.22 comma 6 della Legge 240 del 30/12/2010.

In materia di congedo per malattia trova applicazione l'articolo 1, comma 788, della legge 27 dicembre 2006, n. 296, e successive modificazioni.

Il provvedimento di sospensione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

Art. 14

Risoluzione del contratto

Qualora l'assegnista non prosegua l'attività prevista dal programma di ricerca senza giustificato motivo o si renda responsabile di gravi o ripetute mancanze, su motivata richiesta del Responsabile della ricerca e con delibera del Consiglio di Dipartimento, può essere disposta la risoluzione del contratto ai sensi degli artt. 1453 e ss. del c.c.

Il provvedimento di risoluzione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

Art. 15

Recesso del titolare dell'assegno di ricerca

Il titolare dell'assegno ha facoltà di recedere dal rapporto, dandone preavviso al Direttore del Dipartimento e al responsabile del progetto di ricerca almeno **quindici** giorni prima.

La mancata comunicazione comporta la trattenuta del corrispettivo rapportata al periodo di mancato preavviso.

Art. 16

Frequenza corsi dottorato di ricerca

Il titolare di assegno di ricerca può frequentare, anche in soprannumero e senza diritto alla borsa di studio, i corsi di dottorato di ricerca, fermo restando il superamento delle prove di ammissione e, se previsto, il pagamento del contributo per l'accesso ai corsi.

Art. 17

Disposizioni in materia fiscale e previdenziale

Si applicano agli assegni di ricerca, in materia fiscale, le disposizioni di cui all'art.4 della legge 13 agosto 1984, n. 476, e successive modificazioni ed integrazioni, e in materia previdenziale, quelle di cui all'art. 2, commi 26 e seguenti, della legge 8 agosto 1995, n. 335, e successive modificazioni ed integrazioni.

Art. 18

Trattamento dei dati personali

I candidati sono invitati a prendere visione dell'“Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.” Consultabile all'indirizzo:

https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf

Le domande e i documenti prodotti dai candidati costituiscono “documenti amministrativi” rispetto ai quali, salvo casi eccezionali, deve essere esclusa l'esigenza di riservatezza. Tali atti, una volta acquisiti alla procedura concorsuale, escono dalla sfera personale dei partecipanti che, pertanto, non assumono la veste di contro interessati nel giudizio volto all'accesso agli atti della procedura da parte di altro soggetto. Saranno in ogni caso rispettate le disposizioni di cui al Regolamento Generale sulla Protezione dei dati Personali (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (GDPR), relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei Dati Personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, pubblicato sulla GUUE del 04 maggio 2016.

Art. 19

Responsabile del procedimento

Il responsabile del procedimento è il Dott. Francesco Bardazzi, Responsabile Amministrativo del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), viale Gaetano Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, e-mail: francesco.bardazzi@unifi.it

Art. 20

Norme finali e pubblicazione

Per quanto non previsto nel presente bando, si fa riferimento alle vigenti disposizioni legislative regolamentari in materia.

Il bando sarà pubblicato sull'Albo Ufficiale dell'Università degli Studi di Firenze, sul sito internet: <https://www.unifi.it/vp-391-assegni-di-ricerca.html>, sul sito del Ministero della Ricerca e sul sito Euraxess dell'Unione Europea.

Firenze,

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

f.to digitalmente: Prof. Patrizio Blandina



BLANDINA PATRIZIO
UNIFI/01279680480
27.07.2020 08:49:07
UTC

FAC-SIMILE DELLA DOMANDA DI AMMISSIONE

Al

Il sottoscritto chiede di partecipare alla selezione di cui al bando emesso con Decreto del Direttore n° del per l'attribuzione di n° 1 assegno di ricerca per le esigenze del Programma di Ricerca:

dell'area..... presso il Dipartimento.....

Consapevole che ai sensi degli artt.75 e 76 del 28/12/00 n° 445, in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca

DICHARA

Ai sensi degli art. 19, 46 e 47 del D.P.R. 445/2000:

Cognome Nome
 Di essere nato a.....(provincia di.....) il
 Di essere residente a.....(provincia di.....)..
 via.....cap.....
 con recapito agli effetti del concorso qualora diverso dalla residenza:
 città.....(provincia di.....)
 via.....CAP..... n. tel/cell.....
 codice fiscale.....e-mail

di possedere la cittadinanza.....

Dichiara inoltre

di possedere:

- ☐ il Diploma di laurea ai sensi del Vecchio Ordinamento in....., conseguito in data presso l'Università dicon voto.....
- ☐ la Laurea specialistica ex D.M. 509/99 e successive modificazioni e integrazioni appartenente alla Classe...../S in..... conseguita in data..... presso l'Università dicon voto.....

- ☐ la Laurea magistrale ex D.M.270/04 appartenente alla Classe LM-
.....in.....
.....conseguita in data..... presso l'Università di
.....con voto.....
- ☐ il seguente titolo di studio estero:
.....conseguito in
data.....presso l'Università di(.....)
con voto.....
- ☐ di **essere iscritto** al Dottorato di ricerca in
.....
(ciclo.....) presso l'Università di
.....
Iniziato in data..... che terminerà in data.....
() con borsa () senza borsa
- ☐ di **possedere il titolo di Dottore di ricerca/PhD** in
.....conseguito in data.....presso
l'Università di..... ovvero la discussione della tesi di dottorato si
svolgerà in data antecedente alla procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione
(specificare data prevista discussione tesi)
- ☐ di **possedere il titolo di Specializzazione** in
conseguito in data.....presso l'Università di.....
- ☐ di essere stato titolare di assegno di ricerca (indicare per ogni titolarità di Assegno sede
universitaria e relativo periodo)
presso l'Università di.....dalal.....
.....
- ☐ di non essere stato precedentemente titolare di assegno di ricerca;
- ☐ di essere in possesso dei seguenti ulteriori titoli di studio e/o professionali (*indicare tutti i dati
necessari per una eventuale verifica da parte della struttura*):
.....
.....
.....
- ☐ di non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di
prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario
giudiziale ai sensi della vigente normativa;
• ovvero
- ☐ di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza,
l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento
e le sanzioni riportate);
- ☐ di non essere stato destituito, dispensato da precedente impiego presso una pubblica
Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato dichiarato
decaduto da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio
1957, n. 3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da
invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato dal servizio a seguito di licenziamento
disciplinare;
- ☐ di non essere a conoscenza di essere sottoposto a procedimenti penali;
ovvero
- ☐ di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il
procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;
- ☐ di godere dei diritti civili e politici;
- ☐ di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art. 22,
comma 1, Legge 240/2010;

- ☐ di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- ☐ di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Il sottoscritto dichiara di aver preso dell'“Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.” Consultabile all'indirizzo:

https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf

Data,

Firma

Allegare copia del documento di identità

**Dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà
Resa ai sensi degli artt. 19 e 47 del DPR 28 dicembre 2000, n° 445**

Il sottoscritto/a nato/a il
Residente a Via n.

Consapevole che ai sensi degli artt. 75 e 76 del DPR 28/12/00, n° 445, in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca:

DICHIARA

- che i documenti allegati alla domanda e sottoelencati sono conformi agli originali in suo possesso

1).....
2).....
3).....
etc.....

data.....

Il Dichiarante

.....

ELENCO DEGLI ALLEGATI ALLA DOMANDA

Il/La _____ sottoscritto/a _____ (cognome _____ e _____ nome)
 nato/a a _____ (provincia di _____) il _____
 residente a _____ (provincia di _____)
 via _____ n. _____ CAP _____

con recapito agli effetti del concorso:
 città _____ (provincia di _____)
 via _____ n. _____ CAP _____

 cell. _____

ALLEGA

alla presente domanda quanto segue:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____
- 6) _____
- 7) _____
- 8) _____

Data,

_____ firma

Scheda CINECA per Contratti di Assegni di Ricerca

**(I DATI DI SEGUITO INSERITI DOVRANNO CORRISPONDERE A QUELLI INSERITI
NELLA DOMANDA DI PARTECIPAZIONE)**

DATI ANAGRAFICI e CONTATTI

Codice Fiscale (scrivere

chiaro)_____

Cognome _____ Nome _____

Sesso _____ Data di nascita ____/____/____ Comune di Nascita _____

Prov. di Nascita _____ Cittadinanza _____

E-

MAIL _____ CELL. _____

INDIRIZZI

RESIDENZA: Via _____ n. _____

cap _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

DOMICILIO (RIFERIMENTO)(indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza)

Via _____ n. _____ cap _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

DOMICILIO FISCALE (indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza)

Via _____ n. _____ cap _____

Località _____ Comune _____ Prov. _____

TITOLI DI STUDIO CONSEGUITI:

(....) Titolo estero _____

() Laurea V.O. _____

() Laurea Specialistica N.O. classe ____/S (_____)

() Laurea Magistrale N.O. classe ____-M (_____)

conseguita presso l'Università di _____

In data _____ (A.A. ____/____) con Voto _____

() Specializzaz. in _____ data _____

A.A. ____/____/____ Università di _____
() DOTTORATO DI RICERCA IN _____

conseguito in data _____ presso _____

l'Università: _____

Ciclo _____ Data inizio _____ Data fine _____ durata in
mesi _____

Borsa NO () oppure SI () dal ____/____/____.al ____/____/____ n. mesi

ISCRIZIONE ALL'ALBO DELL'ORDINE PROFESSIONALE

Della Provincia di _____ Via/Piazza _____

DATI CONTRATTO

Struttura di afferenza: _____

Estremi del bando: Decreto del Direttore n. _____ -del _____

Durata in mesi: _____ Data inizio contratto (gg/mm/aaaa)

Responsabile della ricerca _____

Titolo della Ricerca: _____

Settore di riferimento _____ Settori aggiuntivi (eventuali) _____

Data,

_____ firma

**Dichiarazione di accettazione della modalità telematica per la selezione per assegno di ricerca
di cui al Decreto**

(art 2. Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca -Decreto del Rettore del 09/04/2020 Prot. n. 56053 Repertorio n. 471/2020)

Il/la Sottoscritto/a _____
 c.f. _____ nato/a a _____ (_____) _____
 il ____/____/____, residente a _____ (_____) in _____
 _____ n° _____

DICHIARA

- - di accettare la modalità telematica per la seduta,
- - di non utilizzare strumenti di ausilio,
- - di garantire l'assenza nel locale di persone di supporto durante lo svolgimento della prova,
- di prendere atto e accettare che l'amministrazione non avrà responsabilità alcuna per problemi tecnici informatici, che potrebbero verificarsi durante il collegamento sia per il candidato che per la commissione.

Data:

Luogo:

Firma del candidato (digitale o per esteso e leggibile e, in quest'ultimo caso, accompagnata da fotocopia di documento di riconoscimento)

PROGETTO DI RICERCA

Migliorare la previsione preclinica dello sviluppo di neuropatie periferiche indotte da farmaci chemioterapici

Gli effetti avversi a carico del sistema nervoso centrale e/o periferico sono ad oggi poco predetti dalle normali analisi precliniche svolte durante la fase di ricerca e sviluppo facendo sì che tutto ciò rappresenti una sfida per lo sviluppo di farmaci sempre più innovativi e sicuri. Pur essendo tra le più comuni malattie neurologiche, le neuropatie periferiche non sono generalmente riconosciute come una conseguenza attesa e persistente della terapia farmacologica. Tuttavia, diverse classi di farmaci, costituite soprattutto da farmaci antitumorali e farmaci antiretrovirali, ma anche antibiotici e antiaritmici (Manji, Handb Clin Neurol. 2013), provocano costantemente questi gravi effetti avversi manifestandosi principalmente attraverso alterazioni sensoriali (Kerckhove et al., Front Pharmacol. 2017). Queste classi di farmaci non sono le uniche a generare questi effetti avversi, è stato segnalato lo sviluppo di neuropatie periferiche anche con alcune nuove classi di farmaci caratterizzate da un uso cronico come le statine, generando così ulteriori conseguenze negative per la società (Koslik et al., Drug Saf Case Rep. 2017). Tutto ciò sottolinea ulteriormente la necessità di progettare algoritmi di previsione preclinica sempre migliori, capaci di riconoscere in anticipo il potenziale effetto tossico indotto dai farmaci alle strutture nervose periferiche e centrali. In linea con tali sforzi, nuovi approcci preclinici per raggiungere questi obiettivi sono stati proposti negli ultimi anni (Rana et al., Toxicol in Vitro. 2017; Liu et al., J Appl Toxicol. 2018; Snyder et al., JAMA. 2018).

Il presente progetto mira a identificare biomarcatori altamente specifici e sensibili che possano predire lo sviluppo di neuropatie periferiche indotte da diversi farmaci antitumorali. La ricerca dei biomarcatori avverrà mediante studi in vivo, in vitro, analisi elettrofisiologiche e biomolecolari e mediante valutazioni istologiche.

Inoltre, la ricerca di questi biomarcatori predittivi non invasivi di neurotossicità si baserà anche su analisi trascrittomiche (RNA non codificanti) e proteomiche a livello del plasma/siero. Questa ricerca verrà condotta prima e durante lo sviluppo dei disturbi neuropatici in diversi modelli animali. I risultati di queste analisi biologiche verranno confrontate e correlate con dati funzionali e istologici. I modelli animali di neuropatia verranno scelti sulla base della letteratura internazionale (Di Cesare Mannelli et al., Neuropharmacol. 2018; Authier et al., J Pharmacol Toxicol Methods. 2009). Sarà particolare cura studiare lo sviluppo di neuropatie a seguito di trattamenti con cisplatino, oxaliplatino, bortezomib, paclitaxel, vincristina, sorafenib e composti antiretrovirali come il ddC.

In sintesi gli obiettivi che si pone il progetto sono i seguenti:

The objectives are:

1. Identificare e valutare a livello preclinico biomarcatori significativi per lo sviluppo di neuropatie periferiche
2. Perfezionare modelli in vivo, in vitro e in silico per rilevare la tossicità correlata allo sviluppo di neuropatie periferiche indotte da farmaci antitumorali.

Il progetto sarà strutturato come segue

- *Selezionare i modelli animali di neurotossicità*

Saranno scelti i più rilevanti modelli animali di neuropatia indotti dalla somministrazione di agenti chemioterapici (Authier et al., J Pharmacol Toxicol Methods. 2009; Manji, Handb Clin Neurol. 2013; Di Cesare Mannelli et al., J. Pain. 2013) e saranno così riprodotti avendo cura di utilizzare dei dosaggi che possano avere una traslabilità con quelli utilizzati nella pratica clinica. I comuni dosaggi utilizzati nell'uomo ed espressi come mg/m² saranno traslati nell'animale seguendo fattori di conversione universalmente accettati in ambito scientifico.

Le valutazioni funzionali neurologiche e la soglia del dolore saranno valutate costantemente durante tutte le procedure sperimentali per poter selezionare i vari endpoint e saranno utilizzati test comportamentali ed elettrofisiologici (parametri sensomotori, misure legate al dolore, emozioni, parametri cognitivi e/o valutazioni di ototossicità). Il dolore, in quanto uno dei sintomi più rilevanti delle neuropatie, verrà analizzato mediante diversi test comportamentali. Le condizioni simili all'iperalgia saranno evidenziate valutando la risposta a stimoli meccanici (Paw pressure test) o termici (test della piastra calda) nocivi; condizioni simil-allodiniche saranno evidenziate valutando la risposta a stimoli meccanici o termici non nocivi (test Von Frey e test Cold plate, rispettivamente). Inoltre, la componente emotiva (limbica) del dolore sarà valutata mediante test comportamentali per valutare la motilità (Rota rod test), l'attività esplorativa (open field test), le funzioni cognitive (Object recognition test) e la depressione (Porsolt test).

Valutazioni istologiche e farmacocinetiche saranno effettuate per correlare i danni tissutali alle alterazioni funzionali. Le valutazioni istologiche includono analisi dei nervi periferici, dei gangli delle radici dorsali, del midollo spinale, dell'orecchio e dell'encefalo. Le valutazioni neuropatologiche classiche saranno integrate con analisi morfometriche, con l'immunoistochimica usando marcatori specifici per le cellule neuronali, assonali e di Schwann essendo nota la loro alterazione in risposta ad una lesione.

Anche le fibre dolorifiche di piccolo calibro saranno analizzate mediante microscopia ottica in sezioni di cornea e pelle per identificare ulteriori possibili marcatori. Inoltre, verrà analizzato il profilo genico su porzioni di DRG e nervi distali.

In questi studi saranno valutati i livelli dei vari farmaci nel plasma /siero, nei nervi periferici e/o nei DRGs. Questi dati saranno il punto di partenza per definire le concentrazioni di farmaci neurotossici da utilizzare nei successivi modelli ex vivo e in vitro.

- *identificare nuovi biomarcatori di neurotossicità*

Per migliorare la conoscenza dei meccanismi sottesi allo sviluppo delle neuropatie e identificare ulteriori possibili biomarcatori. Le valutazioni biologiche includeranno analisi trascrittomiche (comprendenti i microRNA) (Sapio et al., Exp Neurol. 2016; Tal and Tanguay, Neurotoxicol. 2012; Roberts et al., Toxicol Sci. 2015) e proteomiche, basate su campioni di plasma/siero a diversi time points (prima e durante l'induzione della neuropatia indotta dai farmaci neurotossici come riportato in precedenza). Verrà effettuato un confronto tra il profilo neurotossico identificato e i dati funzionali e istologici ottenuti al fine di identificare i biomarcatori di neurotossicità. Saranno valutati nel siero/plasma biomarcatori esplorativi traslazionali noti (ad es. neurofilamento, MBP, P0, tau) (Roberts et al., Toxicol Sci. 2015) mediante i dosaggi disponibili (ad es. ELISA)

- *Mettere a punto modelli in vitro di neurotossicità, investigarne i meccanismi e studiare farmacocinetica*

Modelli in vitro di neurotossicità indotta da farmaci saranno riprodotti in colture cellulari. I neuroni primari dei gangli della radice dorsale del ratto e le cellule gliali (microglia, astrociti, Schwann e / o satelliti) saranno trattati con i farmaci neurotossici selezionati sia in coltura singola che mediante co-culture. Le concentrazioni tossiche dei farmaci utilizzati verranno confrontate con le concentrazioni plasmatiche ricavate dagli studi in vivo.

Per convalidare il significato clinico dei modelli sviluppati nelle colture di cellule di ratto, le stesse analisi verranno sviluppate anche in cellule staminali pluripotenti di origine umana (hiPSC) (Wheeler et al., PLoS One. 2015; Diouf et al., JAMA. 2015). Saranno valutati gli endpoints di citotossicità e l'attivazione del sistema apoptotico come segno di danno. Saranno ricercate alterazioni molecolari caratteristiche analizzando organelli intracellulari come il mitocondrio (alterazioni del potenziale di membrana, attività della SOD, rilascio di citocromo C) e il perossisoma (attività e espressione della catalasi); sarà valutata la funzionalità del reticolo endoplasmatico (stress ER valutato mediante espressione di GRP78); l'escrescenza dei neuriti (Wheeler et al., PLoS One. 2015; Diouf et al., JAMA. 2015); altre analisi trascrittomiche e proteomiche al fine di identificare biomarcatori indicativi di neurotossicità che possono essere utilizzati in un sistema modello ad alto rendimento per testare una vasta gamma di composti neurotossici. Inoltre, i sistemi cellulari saranno utilizzati per studiare i pathways coinvolti nella modulazione della neurotossicità e per identificarne i meccanismi

Improving the preclinical prediction of the development of peripheral neuropathies induced by chemotherapeutic drugs

The adverse effects of pharmaceuticals on the central or peripheral nervous systems are poorly predicted by the current in vitro and in vivo preclinical studies performed during Research and Development (R&D) process and therefore presents an unmet challenge in the quest for innovative and safe drugs.

While being among the most common neurological diseases, peripheral neuropathies are usually not recognized as an expected and persistent consequence of drug therapy. Nevertheless, a couple of classes of drugs, above all the antiproliferative anticancer drugs and antiretroviral drugs, consistently elicit these serious adverse effects, manifested mainly through sensory abnormalities (Kerckhove et al., Front Pharmacol. 2017). Moreover, a number of other drugs, such as the antibiotic linezolid or the antiarrhythmic amiodarone, have been connected with these kinds of adversities (Manji, Handb Clin Neurol. 2013). Finally, neuropathies of peripheral origin have repeatedly been reported with certain newer drug classes characterized by exceptionally frequent chronic use, such as statins, thus imparting additional societal consequences (Koslik et al., Drug Saf Case Rep. 2017). This emphasizes further the need for designing better preclinical prediction algorithms, recognizing potential drug-induced impairment of peripheral nervous structures in advance. In line with such efforts, novel preclinical approaches to meet these goals, e.g. focused examination of mechanical properties of the nerves (Liu et al., J Appl Toxicol. 2018), or use of iPSC-derived human cells for high-throughput screening of potential drugs (Rana et al., Toxicol in Vitro. 2017; Snyder et al., JAMA. 2018), have been proposed in recent times. The current project is specifically tailored to the task of preclinical prediction of the drug-induced peripheral neuropathic states. The major aim is to identify non-invasive, highly sensitive predictive biomarkers of peripheral nervous system toxicity (PNS-Tox) through the study of pathophysiological mechanisms of drug-induced neurotoxicity in animal models, as assessed, compared and empirically evaluated through functional electrophysiology, biologicalomics data and histological exploration. The search for these non-invasive and predictive biomarkers of PNS-Tox will be based on a transcriptomic (noncoding RNA) and proteomic analyses at the plasma/serum level. This research will be carried out before the onset and during the evolution of neuropathic disorders in animal models. The results of these biological analyses will be confronted and correlated with functional and histological data, in order to identify relevant biomarkers that correspond to early biochemical signatures of PNS-Tox. Animal models will be chosen by taking into account maximal relevance to neuropathic phenomena, with special emphasis toward species-driven specificities in domain of transcriptomic signature (Di Cesare Mannelli et al., Neuropharmacol. 2018; Authier et al., J Pharmacol Toxicol Methods. 2009).

We plan to put special interest in adequate selection of animal models induced by different pharmaceuticals (cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, bortezomib, vincristine, sorafenib, antiviral compound ddC), and the consequent follow-up, both in terms of neurotoxicity mechanisms and pathological context.

The objectives are:

- 1) To identify and evaluate meaningful biomarkers to monitor peripheral neuropathy in vivo for nonclinical use and potential future translation to the clinical setting
- 2) To refine and establish in vitro and in silico models to detect drug-induced PNS-related toxicity (PNS-Tox)

The project will be structured as follows:

- *Select and calibrate animal models and readouts of PNS-Tox*

A selection of the most relevant animal models of drug-induced peripheral neuropathy will be performed according to the scientific literature (Authier et al., J Pharmacol Toxicol Methods. 2009; Manji, Handb Clin Neurol. 2013; Di Cesare Mannelli et al., J. Pain. 2013). Neuropathy models will be reproduced with particular attention to the clinical relevance of dosages and protocols of treatment maintaining a strict adherence to the human practice of each compound (e.g. for anticancer drugs, each compound will be used following doses and number of treatments coherent with the clinical use; common human dosages expressed as mg/m² will be translated in animal dosages following accepted conversion factors Human Equivalent Dose/Animal Dose). Neurological functional evaluations as well as pain threshold will be evaluated during the in-life phase of the studies to assess sensitive endpoints by behavioural and electrophysiological approaches (sensorimotor parameters, pain-related measures, emotion, cognition-related parameters, and/or evaluation of ototoxicity). Pain, as one of the most relevant symptoms of neuropathies will be analysed measuring different components of pain threshold. Hyperalgesia-like conditions will be highlighted by evaluating the response to noxious mechanical (Paw pressure test) or thermal stimuli (Hot plate test); allodynia-like conditions will be highlighted by evaluating the response to non noxious mechanical or thermal stimuli (Von Frey test and Cold plate test, respectively). Moreover, the emotional (limbic) component of pain will be tested by behavioural tests to assess motility (Rota rod test), exploratory activity (Open field test), cognitive functions (Object recognition test) and depression (Porsolt test).

Histological and pharmacokinetic endpoints will be evaluated to establish a correlation between induced histological changes and functional alterations. For the toxicological studies, histological best practice recommendation of the Society of Toxicological Pathologist (STP) will be followed (Bolon et al., Toxicol Pathol. 2018). Histological examinations will include assessment of peripheral nerves, dorsal root ganglia (DRG), and/or the inner ear, and spinal cord tracts as the central projection of DRG neurons. Classical neuropathological assessment will be complemented with digital nerve morphometry on nerve sections and immunohistochemistry using neuronal, axonal, and Schwann cell markers known to be changed in response to peripheral nerve injury (e.g. Activating transcription factor 3 – ATF3 –, Neurofilament, Myelin Basic Protein – MBP – or Myelin Protein 0 – P0).

Small-diameter pain fibers will be explored by microscopic imaging on frozen sections of skin and cornea samples to provide the molecular base and further evaluate whether in vivo corneal confocal microscopy (CCM) would be a suitable surrogate biomarker to monitor onset of potential drug induced neuropathy. In addition, gene expression profiling will be performed on a selection of DRG and distal nerves.

Drug exposure levels in plasma/sera, peripheral nerves and/or DRG will be assessed on these studies. These data will be the starting point to define the concentrations to neurotoxic drugs to be used in the successive ex vivo and in vitro models.

Serum and CSF samples will be retained from rat to assess newly identified biomarkers candidates.

- *Search for novel PNS-Tox biomarkers*

To improve knowledge about neuropathic mechanisms and to identify additional biomarker candidates, biological assessments will include transcriptomic (comprehending microRNAs) (Sapio et al., Exp Neurol. 2016; Tal and Tanguay, Neurotoxicol. 2012; Roberts et al., Toxicol Sci. 2015) and proteomic analyses, based on plasma/sera samples at different time points before and during the neuropathy induction by neurotoxic drugs as reported previously. The panel will be implemented by in silico development of tools. A confrontation of the identified neurotoxic signature that correlates with functional and histological data will be identified in order to identify biomarkers of PNS-Tox. Additionally, these efforts may inform the development of additional in vitro tools for screening of neuropathy inducing compounds. Sera/plasma from retrospective and prospective studies will be assessed

to identify available assays (e.g. ELISAs) for known exploratory translational biomarkers (e.g. Neurofilament, MBP, P0, tau) (Roberts et al, Toxicol Sci. 2015).

- *Investigate In Vitro Models of PNS-Tox, Toxicity Mechanisms, and Association with PK*

In vitro models of drug-induced neurotoxicity will be reproduced in cell cultures. Primary neurons from rat dorsal root ganglia and glial (microglial, astrocytes, Schwann and/or satellite cells) cells as single- or co-culture will be treated with selected neurotoxic drugs. The concentration of toxic drugs will be measured in these models (e.g. media and cytosolic fraction) of the different kinds of cells to individuate a parallelism with plasma and tissue concentration.

To validate the clinical significance of models developed in rat cell cultures, differentiated hiPSC neurons will be provided (FCDI) for measurements with the set of compounds (reference or proprietary compounds) will be also performed in differentiated human induced pluripotent stem cells – hiPSCs preparations (Wheeler et al., PLoS One. 2015; Diouf et al., JAMA. 2015).

Cytotoxicity endpoints of cell viability and the activation of the apoptotic machinery will be assessed. Characteristic molecular alterations will be searched analysing intracellular organelles such as mitochondrion (membrane potential alterations, SOD activity, cytochrome C release) and peroxisome (catalase activity and expression) and endoplasmic reticulum functionality (ER stress assessed by the evaluation of glucose-regulated protein GRP78 expression levels); neurite outgrowth (Wheeler et al., PLoS One. 2015; Diouf et al., JAMA. 2015); other transcriptomic and proteomic

analysis in order to identify biomarkers indicative of neurotoxicity that can be used in a high throughput model system for testing a wide range of neurotoxic compounds. Moreover, the cellular systems will be used to study pathways involved in neurotoxicity modulation to identify unique neurotoxicity signatures (establish Adverse Outcome Pathway for peripheral neuropathies) to better understand the mechanism of drug-induced PNS-Tox.